

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年5月1日 (01.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/035109 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/164, 31/405, 9/06, 9/08, A61P 17/04, 27/02, 27/14, 31/00 (74) 代理人: 日比 紀彦, 外(HIBI,Norihiko et al.); 〒542-0086 大阪府 大阪市 中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナバビル3階キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10912

(22) 国際出願日: 2002年10月22日 (22.10.2002)

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-323218  
2001年10月22日 (22.10.2001) JP

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR PRURITUS

(54) 発明の名称: 搔痒治療剤

(57) Abstract: It is intended to find out a novel pharmacological effect (medicinal use) of cannabinoid. Because of having an excellent antipruritic effect, cannabinoid agonists such as palmidrol and anandamide are useful as remedies for pruritus of any types such as ocular pruritus, skin pruritus and systemic pruritus.

(57) 要約:

WO 03/035109 A1

本発明は、カンナビノイドの新たな薬理効果(医薬用途)を見い出すことを課題とする。パルミドロール、アナンダミドなどのカンナビノイドアゴニストは、優れた搔痒抑制効果を有するので、眼搔痒、皮膚搔痒、全身性搔痒などあらゆる搔痒の治療剤として有用である。

## 明 紹 書

## 搔痒治療剤

## 5 技術分野

本発明は、カンナビノイドアゴニストを有効成分として含有する搔痒治療剤に関する。

## 背景技術

10 痒みは、皮膚や粘膜の表皮－真皮接合部に存在する痒み受容器が、伝達物質（搔痒惹起物質）により刺激され、その刺激が中枢神経に伝えられ、痒みとして感じられている。痒みを誘発させる伝達物質としては、例えばヒスタミン、キニン、胆汁酸塩、サブスタンスP、プロスタグランジンなどが広く知られている。アレルギー的要因による痒みは、マスト細胞から遊離される  
15 ヒスタミンなどの伝達物質が関与していると推察され、抗ヒスタミン剤が汎用されている。

搔痒としては、例えば人間や動物に生じる眼搔痒、皮膚搔痒、全身性搔痒などが知られており、眼搔痒を伴う疾患としては、例えばアレルギー性結膜炎、春季力タル、アトピー性角結膜炎、感染性角結膜炎、眼瞼炎、白内障手術などの眼科手術に伴う搔痒が挙げられる。アレルギー性結膜炎は、花粉、ほこり、ダニ、カビ、ペットの毛、コンタクトレンズ、化粧品など種々の原因で発症することが知られていて、目、まぶた、まぶたの縁が痒くなり、目を搔くことによって結膜が充血したり、結膜の乳頭が発赤・増殖する。重症になると角膜や強膜に病変が現れ、より症状の重い春季力タルへと進行することもある。

25 ところで、カンナビノイドは大麻の有効成分の総称であり、中枢神経に対して作

用することが知られている。カンナビノイドアゴニストとしては、例えばインドメタシンモルフォルニルアミド、パルミドロールなどの末梢型カンナビノイドレセプターアゴニストやアンダミド、テトラヒドロカンナビノイドなどの非選択型カンナビノイドレセプターアゴニストが知られている。また、特開2000-256  
5 323号公報に記載されている免疫調節作用、抗炎症作用および抗アレルギー作用を有する2-オキソキノリン誘導体も優れたカンナビノイドアゴニストであることが知られている。

特表平11-500411号公報には、カンナビノイドが末梢カンナビノイドレセプターの変調に関連する病気の治療に有用であり、具体的には痛覚変性を伴う病  
10 気、多発性硬化症、眼圧の圧力変調を伴う病気、慢性呼吸器障害、老人性痴呆、アルツハイマーなどの慢性変性病に使用できることが記載されている。また、特開平  
5-345722号公報には、カンナビノイドアゴニストであるN-パルミトイル  
-エタノールアミド(パルミドロール)などのアミノアルコールのN-アシル誘導  
体を含む薬剤組成物に関する発明が記載されており、これらの薬剤組成物はアトピ  
15 一性皮膚炎、皮膚筋炎、交感性眼炎、自己免疫ブドウ膜炎、ブドウ膜網膜症、乾性  
角結膜炎などの自己免疫疾患の治療剤としての医薬用途をもつ。同公報には、アミ  
ノアルコールのN-アシル誘導体を投与することにより、マスト細胞脱顆粒反応が  
抑制され、マスト細胞からヒスタミンなどの伝達物質が遊離されなくなること、す  
なわちアミノアルコールのN-アシル誘導体はマスト細胞に関与することによっ  
20 て自己免疫疾患を抑制することが記載されている。

カンナビノイドアゴニストは、医薬として種々の薬理効果を有することが知  
られているが、さらに新たな薬理効果を見い出すことは興味ある課題である

## 発明の開示

- 本発明者等は、薬理試験を実施することにより、パルミドロール、インドメタシンモルフォルニルアミド、アンダミド、特開2000-256323号公報に記載された2-オキソキノリン誘導体などのカンナビノイドアゴニストが眼搔痒に  
5 対して優れた搔痒抑制作用を發揮することを見い出した。また、ヒスタミン惹起モデルおよび血小板活性化因子惹起モデルの搔痒抑制試験の結果より、本発明のカンナビノイドアゴニストは、末梢神経終末に直接的に作用することによって、神經細胞における痒み信号の伝達を抑制することが明らかとなった。
- 10 本発明は、パルミドロール、インドメタシンモルフォルニルアミド、アンダミド、2-オキソキノリン誘導体などのカンナビノイドアゴニストを有効成分として含有する搔痒治療剤である。なお、2-オキソキノリン誘導体とは、特開2000-256323号公報に記載された化合物をいう。
- 15 本発明のカンナビノイドアゴニストは、人間および動物に生じる搔痒に対して治療・抑制効果を奏する。より好ましくは、眼搔痒治療剤として用いられる。搔痒はマスト細胞非関与の搔痒、例えばマスト細胞非関与の眼搔痒であってもよい。
- 20 眼搔痒を伴う疾患としては、例えばアレルギー性結膜炎、春季カタル、アトピー性角結膜炎、感染性角結膜炎、眼瞼炎、白内障手術などの眼科手術に伴う搔痒などが挙げられる。
- 25 本発明のカンナビノイドアゴニストは、末梢型カンナビノイドレセプター<sup>アゴニスト</sup>であっても非選択性カンナビノイドレセプター<sup>アゴニスト</sup>であってもよい。末梢型カンナビノイドレセプター<sup>アゴニスト</sup>としては、例えばインドメタシンモルフォルニルアミド、特開平5-345722号に記載されているパルミドロールなどのアミノアルコールのN-アシル誘導体、特開2000-256323号に記載されている2-オキソキノリン誘導体、W

〇〇1／19807号に記載されている2-イミノ-1, 3-チアジン誘導体、W002／53543号に記載されているピリドン誘導体、W002／10135号に記載されている3, 4-ジヒドロイソキノリン誘導体、特表2001-516361号に記載されているピラゾール誘導体などが挙げられ、好ましくはパルミドロール、インドメタシンモルフォルニルアミド、2-オキソキノリン誘導体が用いられる。2-オキソキノリン誘導体の具体例としては、例えばN-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イルメチル)-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸などが挙げられる。非選択型カンナビノイドレセプターAGニストは、例えばアンダミド、テトラヒドロカンナビノイドなどが挙げられ、好ましくはアンダミドが用いられる。

本発明の搔痒治療剤は、薬理試験におけるヒスタミン惹起モデルおよび血小板活性化因子惹起モデルの搔痒抑制試験の結果から明らかなように、末梢神経終末に直接的に働きかけ、神経細胞における痒み信号の伝達を抑制することから、あらゆる要因による痒みに対しても優れた搔痒抑制効果を発揮することができる。

本発明の搔痒治療剤は、必要に応じて、医薬として許容される添加剤を加え、単独製剤または配合製剤を得るのに汎用されている技術を用いて製剤化することができる。また、本発明の搔痒治療剤は、非経口でも、経口でも投与することができる。

眼搔痒治療剤として用いる場合の好ましい投与剤型としては、点眼剤、眼軟膏、錠剤等が挙げられるが、より好ましい剤型は点眼剤または眼軟膏である。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、点眼剤は、添加物

として、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、保存剤等を適宜配合して調製することができる。また、pH調節剤、増粘剤、分散剤などを添加し、薬物を懸濁化させることによって、安定な点眼液を得ることもできる。

等張化剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム  
5 塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることができる。

緩衝剤としては、例えばリン酸、リン酸塩、クエン酸、酢酸、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、トロメタモール等を挙げることができる。

pH調節剤としては、例えば塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム  
10 水酸化カリウム、ホウ酸、ホウ砂、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。

可溶化剤としては、例えばポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000等を挙げることができる。

増粘剤、分散剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース系高分子、ポリビニルアルコール、ポリ  
15 ピニルピロリドン等を、また、安定化剤としては、例えばエデト酸、エデト酸ナトリウム等を挙げることができる。

保存剤（防腐剤）としては、汎用のソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられ、これらの保存剤を組み合わせて使用  
20 することもできる。

本発明の搔痒治療剤を含有する点眼液では、pHを4.0～8.0に設定することが望ましく、また、浸透圧比を1.0付近に設定することが望ましい。

本発明は、カンナビノイドアゴニストを患者に治療に有効な量投与することからなる搔痒治療方法にも関する。

25 眼搔痒治療剤として用いる場合の投与量は症状、年令、剤型等によって適宜選択

できるが、点眼剤であれば0.001～10% (w/v)、好ましくは0.01～1% (w/v) の濃度のものを1日1～数回点眼すればよい。

### 発明を実施するための最良の形態

5 以下に、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### [製剤例]

本発明に用いられる代表的な製剤例を以下に示す。

##### 1. 点眼剤

10 以下の処方の点眼剤を汎用される方法を用いて調製する。

##### 処方例 1

100 ml 中

パルミドロール	500 mg
濃グリセリン	500 mg
15 ポリソルベート 80	200 mg
リン酸二水素ナトリウム二水和物	適量
1 N 水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

20

処方例 1 と同様にして、パルミドロールを 100 ml 中に 10 mg、50 mg、100 mg、1000 mg 含有する点眼剤を調製することができる。また、パルミドロールに代えて、インドメタシンモルフォルニルアミド、アナンダミド、2-オキソキノリン誘導体を用いることができる。

25 2. 眼軟膏

以下の処方の眼軟膏を汎用される方法を用いて調製する。

処方例2

100 g 中

パルミドロール	300 mg
5 流動パラフィン	10 g
白色ワセリン	適量

処方例2と同様にして、パルミドロールの添加量を適宜変えることにより、種々の濃度の眼軟膏を調製できる。また、パルミドロールに代えて、インドメタシンモルフォルニルアミド、アナンダミド、2-オキソキノリン誘導体を用いることができる。

[薬理試験]

ヒスタミン惹起モデル、アレルギー性結膜炎モデルおよび血小板活性化因子惹起モデルを用いて、カンナビノイドアゴニストの眼搔痒抑制作用を検討した。

15 (1) ヒスタミン惹起モデルに対する眼搔痒抑制作用

(実験方法)

パルミドロールを生理食塩液に0.1%および0.5%(W/V)の濃度に懸濁し、得られた懸濁液を5週齢の雄性Hartley系モルモットの両眼にそれぞれ10 μL/眼ずつ点眼投与し、その10分後にも同一濃度のパルミドロール懸濁液を点眼投与した(合計2回)。なお、コントロールとして生理食塩液を用いた。

2回目のパルミドロールの点眼投与から5分後に、ヒスタミン1.0%(W/V)を溶解した生理食塩液を、上記モルモットの両眼に10 μL/眼ずつ点眼投与して眼引っ掻き行動を誘発した。

ヒスタミン点眼後のモルモットの行動をビデオ撮影し、1眼ごとに後肢で眼を引っ掻く一連の行動をカウントすることにより、眼搔痒を評価した。表1に、ヒスタ

ミン投与後 30 分間の眼引っ搔き回数および眼引っ搔き行動抑制率の平均値を示す。なお、例数は各 12 眼である。

$$\text{眼引っ搔き行動抑制率} = 100 - [\text{被験化合物の眼引っ搔き回数}] \div [\text{コントロールの眼引っ搔き回数}] \times 100$$

5

表 1

	眼引っ搔き回数 (回)	眼引っ搔き行動抑制率 (%)
コントロール	22.8	—
パルミドロール (0.1%)	8.5	62.8
パルミドロール (0.5%)	3.8	83.2

## (実験結果)

表1より、パルミドロールを点眼投与したモルモットの眼引っ搔き回数は、コントロールに比べて著しく減少するので、パルミドロールが眼搔痒抑制効果を有することが確認された。なお、その程度はパルミドロールの濃度に依存する。

## (2) アレルギー性結膜炎モデルに対する眼搔痒抑制作用

## (実験方法)

水酸化アルミニウムゲル吸着オプアルブミン ( $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) を生理食塩液に溶解し、得られた溶液を 4 週齢の雄性 Hartley 系モルモットの両眼球の結膜下にそれぞれ  $100 \mu\text{L}$  ずつ注射し、能動感作を行った。感作後 14 日目、16 日目、18 日目、21 日目、23 日目および 25 日目に、オプアルブミン 2.5% (W/V) の生理食塩液を  $10 \mu\text{L}/\text{眼}$  ずつ点眼投与して、アレルギー性結膜炎を惹起した。なお、コントロールとして生理食塩液を用いた。

感作後 16 日目、18 日目、21 日目、23 日目および 25 日目のオプアルブミ

ン点眼投与の 5 分前および 15 分前（合計 2 回）に、パルミドロール 0.1% (W/V) を懸濁した生理食塩液を、上記モルモットの両眼にそれぞれ 10 μL / 眼ずつ点眼投与した。

感作後 21 日目、23 日目および 25 日目のオプアルブミン点眼後 30 分間のモルモットの行動をビデオ撮影し、パルミドロールおよびコントロールを点眼した場合のそれぞれの眼引っ掻き回数をカウントすることにより眼搔痒を評価した。コントロールに対する眼引っ掻き行動抑制率（平均値）を表 2 に示す。なお、例数は各 12 眼である。

表 2

10

	眼引っ掻き行動抑制率 (%)		
	感作後 21 日	感作後 23 日	感作後 25 日
	パルミドロール (0.1%)	41.5	52.3

(実験結果)

表 2 から明らかなように、パルミドロールを点眼投与したモルモットの眼引っ掻き行動はコントロールよりも有意に抑制されるので、パルミドロールが眼搔痒抑制効果を有することが確認された。

## 15 (3) 血小板活性化因子惹起モデルに対する眼搔痒抑制作用

アナンダミド（被験化合物 A）、インドメタシンモルフォルニルアミド（被験化合物 B）および N-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチル）-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシー-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド（被験化合物 C）を用いて血小板活性化因子（platelet activating factor, PAF）惹起モデルに対する眼搔痒抑制作用を検討した。

(実験方法)

被験化合物A（50 mg/ml in EtOH）を生理食塩液に0.01%（W/V）の濃度に懸濁し、被験化合物Bを1.0% Tween80／生理食塩液に0.001%および0.01%（W/V）の濃度に懸濁し、また、被験化合物Cを5.0% Tween80／生理食塩液に0.0001%、0.001%および0.01%（W/V）の濃度に懸濁して、

5 各被験化合物懸濁液を調製した。

被験化合物AおよびBについては、各被験化合物懸濁液を5週齢の雄性Hartley系モルモットの両眼にそれぞれ10 μL/眼ずつ点眼投与し、その10分後にも同一濃度の各被験化合物懸濁液を点眼投与した（合計2回）。被験化合物Cについては、被験化合物懸濁液を5週齢の雄性Hartley系モルモットの両眼にそれぞれ10

10 μL/眼ずつ点眼投与した。

つぎに、被験化合物AおよびBについては、2回目の各被験化合物懸濁液を点眼投与してから5分後に、また、被験化合物Cについては、被験化合物懸濁液を点眼投与してから15分後に、血小板活性化因子0.1%（W/V）を溶解した生理食塩液を、上記モルモットの両眼に10 μL/眼ずつ点眼投与して眼引っ掻き行動を誘発した。なお、被験化合物A、BおよびCのコントロールとして、それぞれ2.

0%エタノール／生理食塩液、生理食塩液、5.0% Tween80／生理食塩液を用いた。

血小板活性化因子点眼後のモルモットの行動をビデオ撮影し、1眼ごとに後肢で眼引っ掻く一連の行動をカウントすることにより、眼搔痒を評価した。表3に、  
20 血小板活性化因子投与後30分間の眼引っ掻き行動抑制率の平均値を示す。なお、例数は各8眼である。

表 3

	眼引っ搔き回数抑制率 (%)
被験化合物A (0. 01 %)	40. 9
被験化合物B (0. 001 %)	38. 7
被験化合物B (0. 01 %)	52. 9
被験化合物C (0. 0001 %)	22. 7
被験化合物C (0. 001 %)	34. 3
被験化合物C (0. 01 %)	44. 2

(実験結果)

表3より、被験化合物A、BおよびCを点眼投与したモルモットの眼引っ搔き回数は、コントロールに比べて著しく減少するので、各被験化合物はいずれも眼搔痒抑制効果を有することが確認された。なお、その程度は各被験化合物懸濁液の濃度にほぼ依存する。

薬理試験の結果から明らかなように、パルミドロール、インドメタシンモルフォルニルアミド、アナンドミド、2-オキソキノリン誘導体は眼搔痒に対して優れた搔痒抑制効果を発揮する。

#### 産業上の利用可能性

本発明のカンナビノイドアゴニストは、末梢神経終末に直接的に作用し、神經細胞における痒み信号の伝達を抑制するので、あらゆる要因による痒みに対して優れた搔痒抑制効果を発揮することができる。

### 請求の範囲

1. カンナビノイドアゴニストを有効成分として含有する搔痒治療剤。
2. カンナビノイドアゴニストが末梢型カンナビノイドレセプターアゴニス  
5 トまたは非選択性カンナビノイドレセプターアゴニストである請求項1記載の搔  
痒治療剤。
3. カンナビノイドアゴニストがパルミドロール、インドメタシンモルフォ  
ルニルアミド、アナダミドまたは2-オキソキノリン誘導体である請求項1記載  
の搔痒治療剤。
- 10 4. 搗痒が眼搔痒である請求項1～3記載の搔痒治療剤。
5. 眼搔痒がアレルギー性結膜炎、春季カタル、アトピー性角結膜炎、感染  
性角結膜炎、眼瞼炎および眼科手術に伴う搔痒である請求項4記載の搔痒治療剤。
6. 剤型が点眼剤または眼軟膏である請求項4または5記載の搔痒治療剤。
7. 搗痒がマスト細胞非関与の搔痒である請求項1～3記載の搔痒治療剤。
- 15 8. 搗痒がマスト細胞非関与の眼搔痒である請求項4～6記載の搔痒治療  
剤。
9. カンナビノイドアゴニストを患者に治療に有効な量投与することからな  
る搔痒治療方法。
10. カンナビノイドアゴニストが末梢型カンナビノイドレセプターアゴニス  
20 トまたは非選択性カンナビノイドレセプターアゴニストである請求項9記載の搔  
痒治療方法。
11. カンナビノイドアゴニストがパルミドロール、インドメタシンモルフォ  
ルニルアミド、アナダミドまたは2-オキソキノリン誘導体である請求項9記載  
の搔痒治療方法。
- 25 12. 搗痒が眼搔痒である請求項9～11記載の搔痒治療方法。

1 3. 眼搔痒がアレルギー性結膜炎、春季カタル、アトピー性角結膜炎、感染性角結膜炎、眼瞼炎および眼科手術に伴う搔痒である請求項 1 2 記載の搔痒治療方法。

1 4. 効型が点眼剤または眼軟膏である請求項 1 2 または 1 3 記載の搔痒治療方法。

1 5. 搗痒がマスト細胞非関与の搔痒である請求項 9 ~ 1 1 記載の搔痒治療方法。

1 6. 搗痒がマスト細胞非関与の眼搔痒である請求項 1 2 ~ 1 4 記載の搔痒治療方法。

10 1 7. 搗痒治療剤の製造のためのカンナビノイドアゴニストの使用。

1 8. カンナビノイドアゴニストが末梢型カンナビノイドレセプターアゴニストまたは非選択型カンナビノイドレセプターアゴニストである請求項 1 7 記載の使用。

15 1 9. カンナビノイドアゴニストがパルミドロール、インドメタシンモルフォルニルアミド、アンダミドまたは 2 -オキソキノリン誘導体である請求項 1 7 記載の使用。

2 0. 搗痒が眼搔痒である請求項 1 7 ~ 1 9 記載の使用。

2 1. 眼搔痒がアレルギー性結膜炎、春季カタル、アトピー性角結膜炎、感染性角結膜炎、眼瞼炎および眼科手術に伴う搔痒である請求項 2 0 記載の使用。

20 2 2. 効型が点眼剤または眼軟膏である請求項 2 0 または 2 1 記載の使用。

2 3. 搗痒がマスト細胞非関与の搔痒である請求項 1 7 ~ 1 9 記載の使用。

2 4. 搗痒がマスト細胞非関与の眼搔痒である請求項 2 0 ~ 2 2 記載の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10912

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/164, 31/405, 9/06, 9/08, A61P17/04, 27/02,  
27/14, 31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/164, 31/405, 9/06, 9/08, A61P17/04, 27/02,  
27/14, 31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	T. Philip Malan Jr. et al., CB <sub>2</sub> cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception, Pain, 2001, Sep. Vol.93, No.3, pages 239 to 245	1-8, 17-24
A	WO 99/03457 A1 (Adolor Corp.), 28 January, 1999 (28.01.99), Full text; particularly, page 4, line 13 to page 7, line 22 & US 5798093 A & AU 724727 B & NO 9906234 A & EP 1011647 A1 & BR 9810711 A & JP 2001-510153 A & KR 2001021851 A	1-8, 17-24

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 16 January, 2003 (16.01.03)	Date of mailing of the international search report 28 January, 2003 (28.01.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/10912

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/21530 A1 (Adolor Corp.), 20 April, 2000 (20.04.00), Full text & AU 9952500 A & EP 1119354 A1 & BR 9914380 A & KR 2001080053 A & US 6353004 B1 & JP 2002-527392 A	1-8, 17-24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/10912

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 9-16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 9 to 16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/10912

Claim 1 relates to a remedy for pruritus comprising as the active ingredient a compound defined by a desired property, i.e., "a cannabinoid agonistic activity". Although claim 1 involves any compounds having this property in its scope, it is recognized that only part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning as defined in PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning as defined in PCT Article 5.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the compounds regarded as "cannabinoid agonists" cannot be specified. Thus, claim 1 also fails to fulfill the requirement of clearness as defined in PCT Article 6.

Such being the case, the search was made on the relationship between cannabinoid agonists and pruritus and remedies for pruritus containing as the active ingredient the compounds which are specifically stated in the description and specified in claims 3, 11 and 19. Claims 3 and 19 were completely searched.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/10912

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C 1<sup>7</sup> A 61K 45/00, 31/164, 31/405, 9/06, 9/08  
 A 61P 17/04, 27/02, 27/14, 31/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C 1<sup>7</sup> A 61K 45/00, 31/164, 31/405, 9/06, 9/08  
 A 61P 17/04, 27/02, 27/14, 31/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), MEDLINE(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	T. Philip Malan Jr. et al., CB <sub>2</sub> cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception, Pain, 2001, Sep. Vol. 93, No. 3, p. 239-245	1-8, 17-24
A	WO 99/03457 A1 (アドラー コーポレーション) 1999. 01. 28, 全文、特に、第4頁第13行～第7頁22行参照のこと &US 5798093 A &AU 724727 B &NO 9906234 A &EP 1011647 A1 &BR 9810711 A	1-8, 17-24

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に旨及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 16. 01. 03	国際調査報告の発送日 28.01.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 八原 由美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3451  4C 9261

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	&JP 2001-510153 A &KR 2001021851 A  WO 00/21530 A1 (アドーラー コーポレーション) 2000. 04. 20, 全文 &AU 9952500 A &EP 1119354 A1 &BR 9914380 A &KR 2001080053 A &US 6353004 B1 &JP 2002-527392 A	1-8, 17-24

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 9-16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 9-16 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1は、「カンナビノイドアゴニスト」活性という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする搔痒の治療剤に関するものである。そして、請求の範囲1は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないと認められる。

また、「カンナビノイドアゴニスト」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、カンナビノイドアゴニストと搔痒との関係について、及び、明細書に具体的に記載され、請求の範囲3, 11, 19に特定されている化合物を有効成分とする搔痒治療剤について行った。また、請求の範囲3, 19については、完全な調査を行った。